

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sunitinib MSN 12,5 mg kapsula, tvrda

Sunitinib MSN 25 mg kapsula, tvrda

Sunitinib MSN 50 mg kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

12,5 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 12,5 mg sunitiniba u obliku sunitinib malata.

25 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 25 mg sunitiniba u obliku sunitinib malata.

50 mg tvrde kapsule

Svaka kapsula sadrži 50 mg sunitiniba u obliku sunitinib malata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Sunitinib MSN, 12,5 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule veličine 4 (oko 15 mm), sa tijelom narandžaste boje na kome je bijelim mastilom odštampana oznaka „6“ i kapičom narandžaste boje na kojoj je bijelim mastilom odštampana oznaka „MS“, punjene granulama žute boje.

Sunitinib MSN, 25 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule veličine 3 (oko 16 mm), sa tijelom narandžaste boje na kome je bijelim mastilom odštampana oznaka „7“ i kapičom karamel boje na kojoj je bijelim mastilom odštampana oznaka „MS“, punjene granulama žute boje.

Sunitinib MSN, 50 mg, kapsula, tvrda

Tvrde želatinske kapsule veličine 2 (oko 18 mm), sa tijelom karamel boje na kome je bijelim mastilom odštampana oznaka „9“ i kapičom karamel boje na kojoj je bijelim mastilom odštampana oznaka „MS“, punjene granulama žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gastrointestinalni stromalni tumor (engl. Gastrointestinal stromal tumour, GIST)

Sunitinib MSN je indikovano za liječenje neoperabilnih i/ili metastatskih malignih gastrointestinalnih tumora strome (GIST) kod odraslih pacijenata poslije neuspješnog liječenja imatinibom, usled rezistencije ili intolerancije.

Metastatski karcinom bubrežnih ćelija (engl. metastatic renal cell carcinoma, MRCC)

Sunitinib MSN je indikovano za liječenje uznapredovalog/metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija (MRCC) kod odraslih pacijenata.

Neuroendokrini tumori pankreasa (engl. pancreatic neuroendocrine tumours, pNET)

Sunitinib MSN je indikovano za liječenje neoperabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora pankreasa (pNET) kod odraslih pacijenata sa progresijom bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Sunitinib MSN treba da započne ljekar koji ima iskustva u primjeni antikancerskih lijekova.

Doziranje

Za liječenje GIST i MRCC preporučena doza sunitiniba je 50 mg koja se uzima oralno jednom dnevno, tokom 4 uzastopne nedelje, nakon čega slijedi dvonedeljni period odmora (šema 4/2), da bi se postigao kompletni ciklus od 6 nedelja.

Za liječenje pNET preporučena je doza sunitiniba od 37,5 mg koja se uzima oralno jednom dnevno, bez planiranog perioda odmora.

Podošavanje doze

Bezbijednost i podnošljivost

Za liječenje GIST i MRCC prilagođavanje doziranja se može postići u koracima od po 12,5 mg na osnovu individualne bezbijednosti i podnošljivosti. Dnevna doza ne treba da bude iznad 75 mg, niti smanjena isod 25 mg.

Za liječenje pNET, prilagođavanje doziranja se može postići dozama od po 12,5 mg na osnovu individualne bezbijednosti i podnošljivosti. Najveća doza primijenjena u fazi 3 pNET studije iznosila je 50 mg dnevno.

Uzimajući u obzir individualnu bezbijednost i podnošljivost mogu biti potrebni prekidi doziranja.

Inhibitori/induktori CYP3A4

Treba izbjegavati istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4, poput rifampicina (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5). Ukoliko to nije moguće, može biti potrebno postepeno povećanje sunitiniba u dozama od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno u terapiji GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za liječenje pNET), na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti lijeka.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4, poput ketokonazola (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5). Ukoliko to nije moguće, može biti potrebno smanjenje doze sunitiniba na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za terapiju GIST i MRCC ili 25 mg dnevno za liječenje pNET, na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti lijeka.

Treba razmotriti primjenu drugog lijeka za istovremenu primjenu koji je bez ili sa minimalnim potencijalom za indukciju ili inhibiciju CYP3A4.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Bezbijednost i efikasnost lijeka Sunitinib MSN kod pacijenata uzrasta do 18 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odjeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Stariji pacijenti

Približno jedna trećina pacijenata u kliničkim studijama koji su liječeni sunitinibom bila je starosti 65 godina ili više. Nije uočena značajna razlika u bezbijednosti i efikasnosti lijeka između mladih i starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze sunitiniba kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa A i B). Sunitinib nije ispitan kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C), pa se njegova primjena kod ovih pacijenata ne preporučuje (vidjeti odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje početne doze sunitiniba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (od blagog do teškog), ili pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (engl. End-Stage Renal Disease, ESRD) koji su na hemodijalizi. Dalje prilagođavanje doze treba da se bazira na individualnoj bezbijednosti i podnošljivosti (vidjeti odjeljak 5.2).

Način primjene

Lijek Sunitinib MSN se primjenjuje oralno. Može se uzeti sa hranom ili bez nje.

Ukoliko se propusti jedna doza, pacijent ne treba da uzme dodatnu dozu lijeka. Pacijent treba da uzme uobičajenu, propisanu dozu sledećeg dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Istovremenu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati, jer može doći do smanjenja koncentracije sunitiniba u plazmi (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

Istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati, jer može doći do povećanja koncentracije sunitiniba u plazmi (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

Poremećaji kože i tkiva

Pacijente treba upozoriti da se tokom terapije sunitinibom mogu javiti depigmentacija kose ili kože. Drugi mogući dermatološki efekti obuhvataju suvoću kože, zadebljanja ili pukotine kože, plikove ili osp na dlanovima i tabanima.

Gore navedene reakcije nisu kumulativne, obično su reverzibilne i generalno se zbog njih ne obustavlja terapija. Prijavljivani su slučajevi gangrenozne piodermije, koji su uglavnom reverzibilni nakon obustave terapije sunitinibom. Prijavljene su i teške kožne reakcije, uključujući slučajeve eritema multiforme (EM), slučajeve koji ukazuju na Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Ukoliko su prisutni znakovi ili simptomi SJS, TEN ili EM (npr. progresivni kožni osp sa plikovima ili lezije mukoze), terapiju sunitinibom treba obustaviti. Ukoliko se potvrdi dijagnoza SJS ili TEN, terapija sunitinibom se ne smije ponovo započinjati. U nekim slučajevima gdje se sumnjalo na EM, pacijenti su dobro podnijeli ponovno uvođenje sunitiniba u nižoj dozi nakon povlačenja reakcije; neki od ovih pacijenata su istovremeno primali kortikosteroide ili antihistaminike (vidjeti odjeljak 4.8).

Hemoragija i krvarenje tumora

U kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja su zabilježeni hemoragijski događaji, od kojih su neki bili fatalni, uključujući hemoragije gastrointestinalnog, respiratornog i urinarnog trakta, kao i cerebralne hemoragije (vidjeti odjeljak 4.8).

Rutinska procjena hemoragijskih događaja treba da obuhvati kompletnu krvnu sliku i fizikalni pregled.

Epistaksa je najčešća hemoragijska neželjena reakcija poslije primjene lijeka, a opisana je kod približno polovine pacijenata sa solidnim tumorima koji su imali hemoragijske događaje. Neki od ovih slučajeva su bili teški, ali veoma rijetko fatalni.

Zabilježeni su i slučajevi krvarenja tumora, ponekad povezani sa nekrozom tumora; neki od ovih hemoragijskih događaja su bili fatalni.

Hemoragije tumora se mogu javiti iznenada, a u slučaju tumora pluća, mogu se manifestovati kao teška i po život ugrožavajuća hemoptizija ili plućna hemoragija. Slučajevi hemoragije pluća, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima i tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su liječeni sunitinibom za MRCC, GIST i karcinom pluća. Lijek Sunitinib MSN nije odobren za primjenu kod pacijenata sa karcinomom pluća.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju antikoagulanse (npr. varfarin, acenokumarol) treba periodično određivati kompletnu krvnu sliku (trombocite), faktore koagulacije (PT/INR) i izvršiti fizikalni pregled.

Gastrointestinalni poremećaji

Dijareja, mučnina/povraćanje, abdominalni bol, dispepsija i stomatitis/bol u ustima su najčešće prijavljene neželjene gastrointestinalne reakcije; takođe je prijavljena pojava ezofagitisa (vidjeti odjeljak 4.8).

Suportivna terapija gastrointestinalnih neželjenih reakcija koje zahtijevaju liječenje obuhvata primjenu antiemetika, antidijaroika ili antacida.

Ozbiljne, ponekad fatalne gastrointestinalne komplikacije, uključujući gastrointestinalnu perforaciju, su zabilježene kod pacijenata sa intraabdominalnim malignitetima liječenih sunitinibom.

Hipertenzija

Tokom terapije sunitinibom prijavljena je hipertenzija, uključujući tešku hipertenziju (>200 mm Hg za sistolni ili 110 mm Hg za dijastolni pritisak). Pacijente treba ispitati, a ako se hipertenzija potvrdi, treba ih liječiti na odgovarajući način. Kod pacijenata sa teškom hipertenzijom koja se ne može kontrolisati lijekovima se preporučuje privremena obustava lijeka. Liječenje se može nastaviti kada se postigne odgovarajuća kontrola hipertenzije (vidjeti odjeljak 4.8).

Hematološki poremećaji

Prijavljeno je smanjenje apsolutnog broja neutrofila i smanjenje apsolutnog broja trombocita povezano sa primjenom sunitiniba (vidjeti odjeljak 4.8). Gore navedeni događaji nisu bili kumulativni, uglavnom su bili reverzibilni, a generalno nisu doveli do obustave primjene lijeka. Nijedan od ovih događaja u studijama treće faze nije bio fatalan, ali su tokom postmarketinškog praćenja lijeka zabilježeni rijetki hematološki događaji sa smrtnim ishodom, uključujući krvarenje povezano sa trombocitopenijom i infekcije uzrokovane neutropenijom. Pojava anemije je uočena kako u ranoj tako i u kasnoj fazi liječenja sunitinibom. Na početku svakog ciklusa liječenja treba uraditi kompletnu krvnu sliku kod pacijenata koji primaju sunitinib (vidjeti odjeljak 4.8).

Kardiološki poremećaji

Kardiovaskularni događaji, uključujući srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, smanjenje ejskione frakcije lijeve komore ispod donje granice normalnih vrijednosti, miokarditis, ishemiju i infarkt miokarda, od kojih su neki slučajevi imali smrtni ishod, zabilježeni su kod pacijenata na terapiji sunitinibom. Ovi podaci ukazuju da sunitinib povećava rizik od kardiomiopatije. Nisu identifikovani dodatni faktori rizika za pojavu sunitinibom izazvane kardiomiopatije kod pacijenata na terapiji ovim lijekom, osim efekta specifičnog za sam lijek. Sunitinib treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju rizik za razvoj ovih događaja ili koji imaju navedene događaje u anamnezi (vidjeti odjeljak 4.8).

Pacijenti koji su imali srčane događaje u toku 12 mjeseci prije započinjanja terapije sunitinibom, poput infarkta miokarda (uključujući tešku/nestabilnu anginu pektoris), bypass graftova koronarnih arterija/perifernih arterija, simptomatske kongestivne srčane insuficijencije, cerebrovaskularnih događaja ili prolaznog ishemijskog napada ili plućne embolije, su bili isključeni iz svih kliničkih studija sa sunitinibom. Nije poznato da li pacijenti koji imaju neke od ovih poremećaja mogu imati veći rizik od razvoja disfunkcije lijeve komore povezane sa lijekom.

Ljekarima se preporučuje da procijene rizik u odnosu na potencijalnu korist od primjene lijeka. Pacijente treba pažljivo pratiti u cilju detekcije kliničkih znakova i simptoma kongestivne srčane insuficijencije tokom terapije sunitinibom, a posebno pacijenate sa kardiološkim faktorima rizika i/ili pacijente sa bolešću koronarnih arterija u anamnezi. Procjena bazalne LVEF, kao i njeno periodično mjerenje treba razmotriti kod pacijenata koji primaju sunitinib. Kod pacijenata bez kardioloških faktora rizika, razmotriti mjerenje bazalne ejskione frakcije.

U slučaju klinički manifestne kongestivne srčane insuficijencije, preporučuje se obustava terapije sunitinibom. Dozu lijeka treba smanjiti i/ili obustaviti primjenu lijeka kod pacijenata bez klinički manifestne kongestivne srčane insuficijencije kod kojih je ejskiona frakcija < 50% i > 20% u odnosu na bazalne vrijednosti.

Produženje QT intervala

Produženje QT intervala i *Torsades de pointes* zabilježeni su kod pacijenata koji su bili izloženi sunitinibu. Produženje QT intervala može povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući *Torsades de pointes*.

Sunitinib treba pažljivo primjenjivati kod pacijenata sa produženjem QT intervala u anamnezi, pacijenata na terapiji antiaritmikima ili lijekovima koji produžavaju QT interval, ili pacijenata sa relevantnim prethodnopostojećim oboljenjima srca, bradikardijom ili disbalansom elektrolita. Istovremenu primjenu sunitiniba i snažnih inhibitora CYP3A4 treba ograničiti, usled mogućeg povećanja plazma koncentracija sunitiniba (vidjeti odjeljke 4.2, 4.5 i 4.8).

Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani sa terapijom sunitinibom su zabilježeni kod pacijenata koji su primali sunitinib, uključujući trombozu dubokih vena i plućnu emboliju (vidjeti odjeljak 4.8). Slučajevi plućne embolije sa smrtnim ishodom su zabilježeni tokom postmarketinškog praćenja.

Arterijski tromboembolijski događaji

Slučajevi arterijskih tromboembolijskih događaja (ATD), ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljeni su kod pacijenata liječenih sunitinibom. Događaji koji su se javljali sa najvećom učestalošću obuhvatali su: cerebrovaskularne događaje, prolazni ishemijski napad i cerebralni infarkt. Faktori rizika povezani sa ATD, uz osnovno maligno oboljenje i starost ≥ 65 godina, uključili su hipertenziju, dijabetes melitus i prethodno tromboembolijsko oboljenje.

Aneurizma i disekcija aorte

Primjena lijekova koji inhibiraju VEGF puteve (vaskularni endotelni faktor rasta) kod pacijenata sa ili bez hipertenzije doprinosi nastanku aneurizme i/ili disekcije aorte. Prije početka terapije sunitinibom potrebno je pažljivo procijeniti rizik kod pacijenata sa postojećim faktorima rizika kao što su hipertenzija ili ranije aneurizme.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

U slučaju pojave hemolitičke anemije, trombocitopenije, zamora, fluktuirajućih neuroloških manifestacija, oštećenja bubrega i groznice treba razmotriti dijagnozu TMA, uključujući trombotičku trombocitopenijsku purpuru (TTP) i hemolitički uremijski sindrom (HUS), koja ponekad dovodi do bubrežne insuficijencije ili smrtnog ishoda. Kod pacijenata kod kojih se razvije TMA, primjenu sunitiniba treba obustaviti i hitno započeti terapiju. Nakon obustave primjene sunitiniba zabilježeno je povlačenje simptoma TMA (vidjeti odjeljak 4.8).

Tireoidna disfunkcija

Laboratorijsko mjerenje bazalnih vrijednosti tireoidne funkcije se preporučuje kod svih pacijenata. Pacijente sa postojećim hipotireoidizmom ili hipertireoidizmom treba liječiti prema važećim medicinskim standardima kao i prije primjene sunitiniba. Tokom terapije sunitinibom potrebno je rutinsko praćenje tireoidne funkcije na svaka 3 mjeseca. Dodatno, kod pacijenata treba pažljivo pratiti znake i simptome tireoidne disfunkcije dok su na terapiji sunitinibom, a kod pacijenata kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na tireoidnu disfunkciju treba sprovesti laboratorijske analize tireoidne funkcije ukoliko je klinički indikovano. Pacijente kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na tireoidnu disfunkciju treba liječiti prema važećim medicinskim standardima.

Zabilježeno je da se hipotireoidizam javlja kako u ranijoj fazi, tako i kasnije u toku terapije sunitinibom (vidjeti odjeljak 4.8).

Pankreatitis

Povišena aktivnost serumskih lipaza i amilaza zapažena je kod pacijenata sa raznim solidnim tumorima koji su bili na terapiji sunitinibom. Povišenje aktivnosti lipaze bilo je prolazno i generalno nije bilo praćeno znacima i simptomima pankreatitisa kod osoba sa raznim tipovima solidnih tumora (vidjeti odjeljak 4.8). Zabilježeni su i slučajevi ozbiljnih pankreatičnih događaja, od kojih neki sa smrtnim ishodom. Ako su prisutni simptomi pankreatitisa, treba obustaviti primjenu sunitiniba i pružiti odgovarajuću suportivnu terapiju.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost je zabilježena kod pacijenata liječenih sunitinibom. Slučajevi insuficijencije jetre, neki sa smrtnim ishodom, zabilježeni su kod < 1% pacijenata sa solidnim tumorima koji su liječeni sunitinibom. Potrebno je praćenje funkcionalnih testova jetre (alanin transaminaza [ALT], aspartat transaminaza [AST], nivo bilirubina) prije započinjanja terapije, tokom svakog terapijskog ciklusa i onda kada je klinički indikovano. Ukoliko su prisutni znaci ili simptomi insuficijencije jetre, potrebno je prekinuti terapiju sunitinibom i preduzeti odgovarajuće suportivne mjere (vidjeti odjeljak 4.8).

Bubrežna funkcija

Prijavljeni su slučajevi oštećenja bubrega, smanjene funkcije i/ili akutne insuficijencije bubrega, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.8).

Faktori rizika povezani sa smanjenom funkcijom/insuficijencijom bubrega, kod pacijenata na terapiji sunitinibom, uključivali su, uz postojeći karcinom bubrežnih ćelija, stariju dob, dijabetes melitus, postojeće bubrežno oštećenje, srčanu insuficijenciju, hipertenziju, sepsu, dehidrataciju/hipovolemiju i rabdomiolizu.

Bezbjednost kontinuirane primjene sunitiniba kod pacijenata sa umjerenom do teškom proteinurijom nije sistematski ispitivana.

Prijavljeni su slučajevi proteinurije i rijetki slučajevi nefrotskog sindroma. Preporučuje se laboratorijska analiza urina prije započinjanja terapije, a pacijente treba pratiti u cilju prepoznavanja razvoja ili pogoršanja proteinurije. Treba prekinuti primjenu sunitiniba kod pacijenata sa nefrotskim sindromom.

Fistula

Ukoliko dođe do stvaranja fistule, terapiju sunitinibom treba prekinuti. Postoje ograničeni podaci o nastavku primjene sunitiniba kod pacijenata sa fistulama (vidjeti odjeljak 4.8).

Usporeno zarastanje rana

Tokom terapije sunitinibom prijavljeni su slučajevi usporenog zarastanja rana.

Nisu sprovedena formalna klinička ispitivanja uticaja sunitiniba na zarastanje rana. Privremena obustava terapije sunitinibom se preporučuje kao mjera predostrožnosti kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim zahvatima. Postoji ograničeno kliničko iskustvo u pogledu vremena ponovnog uvođenja terapije nakon velikih hirurških intervencija. Zato, odluka o nastavku terapije sunitinibom nakon velikih hirurških intervencija treba da bude zasnovana na kliničkoj procijeni oporavka nakon operacije.

Osteonekroza vilice

Kod pacijenata liječenih sunitinibom prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice. Većina slučajeva je zabilježena kod pacijenata koji su prethodno ili istovremeno primali bisfosfonatime intravenskim putem, za koje je osteonekroza prepoznat rizik. Stoga, sunitinib i bisfosfonate (intravenski) treba primjenjivati sa oprezom, bilo da se primjenjuju istovremeno ili jedan za drugim.

Invazivne stomatološke procedure takođe su identifikovane kao faktor rizika. Prije terapije sunitinibom treba obaviti stomatološki pregled i odgovarajuće preventivne stomatološke mjere. Ukoliko je moguće, invazivne stomatološke procedure treba izbjegavati kod pacijenata koji su nedavno primali ili primaju bisfosfonate intravenskim putem (vidjeti odjeljak 4.8).

Preosjetljivost/angioedem

Ukoliko zbog preosjetljivosti dođe do pojave angioedema, treba prekinuti terapiju sunitinibom i pružiti standardnu medicinsku njegu (vidjeti odjeljak 4.8).

Konvulzije

U kliničkim studijama sunitiniba, kao i tokom postmarketinškog praćenja, zabilježena je pojava konvulzija. Pacijenti sa konvulzijama i znacima/simptomima koji odgovaraju posteriornom reverzibilnom sindromu leukoencefalopatije (RPSL), kao što su hipertenzija, glavobolja, smanjena budnost, promjenjene mentalne funkcije i gubitak vida, uključujući i kortikalno sljepilo, treba da primaju odgovarajuću terapiju, uključujući terapiju za hipertenziju. Preporučuje se privremena obustava terapije; nakon otklanjanja simptoma, terapija se može ponovo uvesti na osnovu mišljenja ljekara (vidjeti odjeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Slučajevi sindroma lize tumora, ponekad sa smrtnim ishodom, rijetko su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima i prijavljeni su tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su liječeni sunitinibom. Faktori rizika za sindrom lize tumora obuhvataju veliku rasprostranjenost tumora, postojeću hroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiselu reakciju urina. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i liječiti, ukoliko je klinički indikovano, a treba razmotriti i profilaktičku hidrataciju.

Infekcije

Zabilježene su ozbiljne infekcije, sa ili bez neutropenije, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Zabilježeni su povremeni slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa, uključujući perineum, od kojih neki mogu imati smrtni ishod (vidjeti odjeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se javi nekrotizirajući fasciitis, treba obustaviti primjenu sunitiniba i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Hipoglikemija

Tokom liječenja sunitinibom prijavljeno je sniženje nivoa glukoze u krvi, koje je u nekim slučajevima bilo simptomatsko i zahtijevalo hospitalizaciju usled gubitka svijesti. U slučaju simptomatske hipoglikemije, potrebno je privremeno obustaviti primjenu sunitiniba. Nivo glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom treba redovno provjeravati, kako bi se procijenilo da li je potrebno podesiti doziranje antidijabetika, u cilju smanjenja rizika od hipoglikemije na minimum (vidjeti odjeljak 4.8).

Pomoćne supstance

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po kapsuli, tj. zanemarive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije interakcija sa drugim lijekovima sprovedene su samo na odraslim pacijentima.

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije sunitiniba u plazmi

Efekt CYP3A4 inhibitora

Istovremena primjena pojedinačne doze sunitiniba sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, kod zdravih dobrovoljaca, dovela je do povećanja maksimalne koncentracije lijeka u krvi (C_{max}) za kompleks [sunitinib + primarni metabolit] za 49%, dok je vrijednost površine ispod krive (PIK_{0-∞}) povećana za 51%.

Primjena sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, sok od grejfruta) može dovesti do povećanja koncentracije sunitiniba u plazmi.

Stoga, istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati, ili razmotriti primjenu drugih lijekova bez ili sa minimalnim potencijalom za inhibiciju CYP3A4.

Ako to nije moguće, dozu sunitiniba treba smanjiti na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za liječenje GIST i MRCC ili na 25 mg dnevno za liječenje pNET, na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti (vidjeti odjeljak 4.2).

Efekti inhibitora proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. Breast Cancer Resistance Protein - BCRP)

Klinički podaci o interakciji sunitiniba i inhibitora BCRP su ograničeni i mogućnost ove interakcije se ne može isključiti (vidjeti odjeljak 5.2).

Lijekovi koji mogu sniziti koncentracije sunitiniba u plazmi

Efekti CYP3A4 induktora

Istovremena primjena jedne doze sunitiniba sa CYP3A4 induktorom rifampicinom, kod zdravih dobrovoljaca, dovela je do smanjenja vrijednosti C_{max} za kompleks [sunitinib + primarni metabolit] za 23%, dok je PK_{0-∞} vrijednost smanjena za 46%.

Primjena sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, ili biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) može dovesti do sniženja koncentracije sunitiniba u plazmi. Stoga, istovremenu primjenu sa CYP3A4 induktorima treba izbjegavati ili razmotriti primjenu drugih lijekova bez ili sa minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4. Ukoliko ovo nije moguće, dozu sunitiniba treba povećati u dozama od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno za liječenje GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za pNET), na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti (vidjeti odjeljak 4.2.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Reproduktivno sposobne žene treba savjetovati da koriste efektivne mjere kontracepcije i da ne zatrudne tokom primjene lijeka Sunitinib MSN.

Trudnoća

Ne postoje studije o primjeni sunitiniba kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost, uključujući malformacije fetusa (vidjeti odjeljak 5.3). Lijek Sunitinib MSN ne treba primjenjivati tokom trudnoće, niti kod žena koje ne koriste odgovarajuće mjere kontracepcije, ukoliko potencijalna korist od primjene lijeka ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus. Ako se lijek Sunitinib MSN primijeni tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni tokom primjene lijeka, treba je upozoriti na potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Sunitinib i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki pacova. Nije poznato da li se sunitinib ili njegov aktivni metabolit izlučuju u mlijeko dojilja. Pošto se lijekovi obično izlučuju u mlijeko dojilja, kao i zbog potencijala lijeka da izazove ozbiljna neželjena dejstva kod odojčadi, žene koje su na terapiji lijekom Sunitinib MSN ne treba da doje.

Plodnost

Na osnovu podataka iz pretkliničkih ispitivanja, smatra se da primjena sunitiniba može dovesti do oštećenja plodnosti kod muškaraca i žena (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Sunitinib MSN ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da mogu da imaju vrtoglavicu tokom liječenja sunitinibom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije povezane sa primjenom sunitiniba, od kojih neke mogu imati smrtni ishod, su bubrežna insuficijencija, srčana insuficijencija, plućna embolija, gastrointestinalna perforacija i hemoragija (npr. respiratornog sistema, gastrointestinalna, hemoragija tumora, urinarnog trakta i cerebralna hemoragija). Najčešće neželjene reakcije bilo kog stepena (koje su se javile kod pacijenata u RCC, GIST i pNET registracionim ispitivanjima) uključuju smanjen apetit, poremećaj čula ukusa, hipertenziju, zamor, gastrointestinalne tegobe (npr. dijareja, mučnina, stomatitis, dispepsija i povraćanje), promjenu boje kože i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije. Ovi simptomi se mogu smanjiti sa nastavkom terapije. Tokom liječenja se može razviti hipotireoidizam. Hematološki poremećaji (npr. neutropenija, trombocitopenija i anemija) se ubrajaju u najčešće neželjene reakcije.

Događaji sa smrtnim ishodom, uz one koji su navedeni prethodno u odjeljku 4.4 ili dalje u odjeljku 4.8, za koje se smatra da mogu biti povezani sa sunitinibom spadaju: multisistemsko otkazivanje organa, diseminovana intravaskularna koagulacija, peritonealna hemoragija, insuficijencija nadbubrega, pneumotoraks, šok i iznenadna smrt.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su bile zabilježene u zbirnim podacima za 7115 pacijenata sa GIST, MRCC i pNET, navedene su dalje u tekstu, prema klasi organskih sistema, učestalosti i stepenu ozbiljnosti (NCI-CTCAE). Takođe su obuhvaćene i neželjene reakcije zapažene u kliničkim studijama nakon stavljanja lijeka u promet. U svakoj grupi učestalosti, neželjeni efekti navedeni su prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1 - Neželjene reakcije zabilježene u kliničkim ispitivanjima

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Virusne infekcije ^a Respiratorne infekcije ^{b*} Apsces ^{c*} Gljivične infekcije ^d Infekcije urinarnog trakta Infekcije kože ^e Sepsa ^f	Nekrotizirajući fascitis [*] Bakterijske infekcije ^g		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Limfopenija	Pancitopenija	Trombotička mikroangiopatija ^h *	
Poremećaji imunskog sistema			Preosjetljivost	Angioedem	
Endokrini poremećaji	Hipotireoidizam		Hipertireoidizam	Tireoiditis	
Poremećaji metabolizma i	Smanjen apetit ⁱ	Dehidracija Hipoglikemija		Sindrom lize tumora [*]	

ishrane					
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Depresija			
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja Poremećaj čula ukusa ^l	Periferna neuropatija Parestezija Hipoestezijska Hiperestezijska	Cerebralna hemoragija* Cerebrovaskularni događaji* Prolazni ishemijski napad	Sindrom Reverzibilne Posteriorne encefalopatije*	
Poremećaji oka		Periorbitalni edem Edem očnih kapaka Povećana lakrimacija			
Kardiološki poremećaji		Ishemija miokarda ^{k,*} Smanjena ejijska frakcija ^l	Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda ^{m,*} Srčana insuficijencija* Kardiomiopatija* Perikardijalna efuzija Produženje QT intervala na EKG-u	Insuficijencija lijeve komore* <i>Torsade de pointes</i>	
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Tromboza dubokih vena Naleti vrućine Crvenilo	Hemoragija tumora*		Aneurizma i disekcija arterije*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja Epistaksa Kašalj	Plućna embolija* Pleuralna efuzija* Hemoptiza Dispneja u naporu Orofaringealni bol ⁿ Nazalna kongestija Suvoća nazalne sluznice	Plućna hemoragija* Respiratorna insuficijencija*		
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis ^o Abdominalni bol ^p Povraćanje Dijareja Dispepsija Mučnina Konstipacija	Gastroezofagealna refluksna bolest Disfagija Gastrointestinalna hemoragija* Ezofagitis* Distenzija u stomaku Nelagodnost u stomaku Hemoragija u rektumu Krvarenje iz	Gastrointestinalna perforacija ^{q,*} Pankreatitis Analna fistula Kolitis ^r		

		desni Ulceracije u ustima Proktalgija Heilitis Hemoroidi Glosodinija Bol u ustima Suvoća usta Flatulencija Nelagodnost u ustima Podrigivanje			
Hepatobilijarni poremećaji			Insuficijencija jetre* Holecistitis ^{o,*} Poremećaj funkcije jetre	Hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Promjena boje kože ^t Sindrom palmarnoplantarne eritrodizestezijske Osip ^u Promjena boje kose Suvoća kože	Eksfolijacija kože Kožne reakcije ^v Ekcem Plikovi Eritema Alopecija Akne Pruritus Hiperpigmentacija kože Kožne lezije Hiperkeratoze Dermatitis Oboljenja nokta ^w		Eritema muliforme* <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom* Gangrenozna piodermija Toksična epidermalna nekroliza*	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima Artralgijska Bol u leđima	Bol u mišićima i kostima Spazam mišića Mialgijska Slabost mišića	Osteonekroza vilice Fistula*	Rabdomioliza* Miopatija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Bubrežna insuficijencija* Akutna bubrežna insuficijencija* Hromaturijska Proteinurijska	Krvarenje u urinarnom traktu	Nefrotski sindrom	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Inflamacija mukoze Zamor ^x Edem ^y Pireksijska	Bol u grudima Bol Bolest slična gripu Jeza	Usporeno zarastanje rana		
Ispitivanja		Smanjenje tjelesne mase Smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca Povećanje vrijednosti lipaze	Povećanje vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi Povećanje vrijednosti tireostimulirajućeg hormona		

		Smanjenje broja trombocita Smanjenje vrijednosti hemoglobina Povećanje vrijednosti amilaze ^z Povećanje vrijednosti aspartat aminotransfera ze Povećanje vrijednosti alanin aminotransfera ze Povećanje vrijednosti kreatinina u krvi Povećanje krvnog pritiska Povećanje vrijednosti mokraćne kiseline u krvi			
--	--	---	--	--	--

* Uključujući događaje sa smrtnim ishodom

Kombinovani su sledeći termini:

^aNazofaringitis i oralni herpes.

^bBronhitis, infekcija donjeg respiratornog trakta, pneumonija i infekcija respiratornog trakta.

^cApsces, apsces ekstremiteta, analni apsces, apsces desni, apsces jetre, apsces pankreasa, perinealni apsces, perirektalni apsces, rektalni apsces, subkutani apsces i apsces zuba.

^dEzofagealna i oralna kandidijaza.

^eCelulitis i infekcije kože.

^fSepsa i septički šok.

^gAbdominalni apsces, abdominalna sepsa, divertikulitis i osteomijelitis.

^hTrombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenijska purpura i hemolitički uremijski sindrom. ⁱAnoreksija i oslabljeni apetit.

^jDisgeuzija, ageuzija i poremećaj čula ukusa.

^kAkutni koronarni sindrom, angina pectoris, nestabilna angina, okluzija koronarnih arterija i ishemija miokarda.

^lSmanjena/izmijenjena ejakciona frakcija.

^mAkutni infarkt miokarda, infarkt miokarda i "tihi" infarkt miokarda.

ⁿOrofaringealni i faringolaringealni bol.

^oStomatitis i aftozni stomatitis.

^pAbdominalni bol, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomena.

^qGastrointestinalna perforacija i intestinalna perforacija.

^rKolitis i ishemijski kolitis.

^sHolecistitis i akalkulozni holecistitis.

^tŽuta prebojenost kože, diskoloracija kože i poremećaj pigmenta.

^uPsorijaznoformni dermatitis, ekfolijativni osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizovani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip i osip sa svrabom.

^vKožne reakcije i poremećaji kože.

^wOboljenje nokta i diskoloracija.

^xZamor i astenija.

^yEdem lica, edem i periferni edem.

^zPovećane vrijednosti amilaza.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije

Prijavljivani su slučajevi ozbiljnih infekcija (sa ili bez neutropenije), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa, uključujući perineum, su takođe zabilježeni, neki sa smrtnim ishodom (vidjeti takođe odjeljak 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Prijavljeno je smanjenje apsolutnog broja neutrofila gradusa 3 i gradusa 4 kod 10% odnosno 1,7% pacijenata u GIST studiji faze 3, kod 16% odnosno 1,6% pacijenata u MRCC studiji faze 3 i kod 13% odnosno 2,4% pacijenata u pNET studiji faze 3. Smanjenje broja trombocita gradusa 3 i gradusa 4 zabilježeno je kod 3,7% odnosno 0,4% pacijenata u GIST studiji faze 3, kod 8,2% odnosno 1,1% pacijenata u MRCC studiji faze 3, kao i kod 3,7% odnosno 1,2% pacijenata u pNET studiji faze 3 (vidjeti odjeljak 4.4).

Hemoragijski događaji su zabilježeni kod 18% pacijenata koji su primali sunitinib u GIST studiji faze 3, u poređenju sa 17% pacijenata liječenih placebo. Kod pacijenata koji su primali sunitinib za liječenje prethodno neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 39% je imalo krvarenje u poređenju sa 11% pacijenata koji su liječeni interferonom- α (INF- α). Sedamnaest (4,5%) pacijenata koji su bili liječeni sunitinibom prema 5 (1,7%) pacijenata koji su primali INF- α su imali krvarenja gradusa 3 ili većeg. Od pacijenata koji su primali sunitinib za liječenje MRCC refraktornog na citokine, 26% imalo je krvarenja. Hemoragijski događaji, isključujući epistaksu, javili su se kod 21,7% pacijenata koji su primali sunitinib u pNET studiji faze 3, u poređenju sa 9,85% pacijenata koji su primali placebo (vidjeti odjeljak 4.4). U kliničkim studijama, hemoragije tumora javljale su se kod približno 2% pacijenata sa GIST.

Poremećaji imunskog sistema

Prijavljivani su slučajevi reakcija preosjetljivosti, uključujući angioedem (vidjeti odjeljak 4.4).

Endokrini poremećaji

Hipotireoidizam je zabilježen kao neželjena reakcija kod 7 pacijenata (4%) koji su primali sunitinib u dvije studije sa MRCC refraktornim na citokine; kod 61 pacijenta (16%) koji su uzimali sunitinib i kod 3 pacijenta (<1%) liječenih INF- α u studiji prethodno neliječenog (tzv. "naive") MRCC.

Dodatno, elevacija TSH opisana je kod 4 pacijenta sa MRCC refraktornim na citokine (2%). Ukupno, 7% pacijenata u MRCC populaciji imalo je kliničke ili laboratorijske dokaze o hipotireoidizmu koji je nastao kao posledica terapije. Stečeni hipotireoidizam je zabilježen kod 6,2% GIST pacijenata koji su liječeni sunitinibom, u poređenju sa 1% pacijenata koji su primali placebo. U pNET studiji faze 3 hipotireoidizam je zabilježen kod 6 pacijenata (7,2%) koji su primali sunitinib i kod 1 pacijenta (1,2%) koji je primao placebo.

Tiroidna funkcija prospektivno je praćena u dvije studije kod pacijenata sa karcinomom dojke; sunitinib nije odobren za liječenje karcinoma dojke. U jednoj studiji hipotireoidizam je zabilježen kod 15 (13,6%) pacijenata na terapiji sunitinibom i kod 3 (2,9%) pacijenata na standardnoj terapiji. Povećanje vrijednosti TSH u krvi je zabilježeno kod 1 (0,9%) pacijenta na terapiji sunitinibom i ni kod jednog pacijenta na standardnoj terapiji. Hipertireoidizam nije zabilježen kod pacijenata na terapiji sunitinibom, a zabilježen je kod 1 (1,0%) pacijenta na standardnoj terapiji. U drugoj studiji hipotireoidizam je zabilježen kod ukupno 31 (13%) pacijenta na terapiji sunitinibom i kod 2 (0,8%) ispitanika na terapiji kapecitabinom. Povećanje nivoa TSH u krvi je zabilježeno kod 12 (5,0%) pacijenata na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Hipertireoidizam je zabilježen kod 4 (1,7%) pacijenta na terapiji sunitinibom i ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Snižavanje nivoa TSH u krvi je zabilježeno kod 3 (1,3%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje nivoa T4 je zabilježeno kod 2 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom i kod 1 (0,4%) pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje nivoa T3 je zabilježeno kod 1 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Svi događaji povezani sa tiroideom su bili gradusa 1-2 (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Prijavljena je veća stopa incidence hipoglikemijskih događaja kod pacijenata sa pNET u poređenju sa pacijentima sa MRCC i GIST. Uprkos tome, smatra se da većina tih neželjenih događaja u kliničkim studijama nije povezana sa ispitivanom terapijom (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

U kliničkim studijama sunitiniba, kao i tokom postmarketinškog praćenja, zabilježeno je nekoliko slučajeva (< 1%), od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, ispitanika koji su imali konvulzije i radiološke dokaze sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (RPLS). Konvulzije su zabilježene kod pacijenata sa ili bez radioloških dokaza o metastazama u mozgu (vidjeti odjeljak 4.4).

Kardiološki poremećaji

U kliničkim studijama, smanjenje ejakcione frakcije lijeve komore (LVEF) od $\geq 20\%$ i ispod donje granice normalnih vrijednosti, zabilježeno je kod približno 2% pacijenata sa GIST koji su primali sunitinib, kod 4% pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine i 2% pacijenata sa GIST koji su primali placebo. Ta smanjenja LVEF izgleda da nisu bila progresivna i često se stanje popravljalo tokom daljeg liječenja. U studiji kod do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 27% pacijenata koji su primali sunitinib i 15% pacijenata koji su liječeni INF- α imalo je vrijednosti LVEF ispod donje granice normalnih vrijednosti. Kod dva pacijenta (<1%) koji su primali sunitinib postavljena je dijagnoza kongenitivne srčane insuficijencije.

Kod pacijenata sa GIST, srčana insuficijencija, kongenitivna srčana insuficijencija ili insuficijencija lijeve komore, prijavljeni su kod 1,2% pacijenata koji su liječeni sunitinibom i kod 1% pacijenata koji su primali placebo. U pivotalnoj GIST studiji faze 3 (N=312) smrtonosni srčani događaji povezani sa terapijom zabilježeni su kod 1% pacijenata u obe terapijske grupe (sunitinib i placebo grupa). U studiji faze 2 kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kod 0,9% pacijenata došlo je do pojave smrtonosnog infarkta miokarda kao posledice liječenja. U studiji faze 3 kod do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 0,6% pacijenata koji su liječeni INF- α i 0% pacijenata koji su primali sunitinib su imali smrtonosne srčane događaje. U pNET studiji faze 3 jedan (1%) pacijent koji je primao sunitinib imao je smrtonosnu insuficijenciju srca povezanu sa terapijom.

Vaskularni poremećaji

Hipertenzija

Hipertenzija je bila vrlo česta neželjena reakcija koja je prijavljena u kliničkim studijama. Doze sunitiniba bile su smanjene ili je primjena lijeka bila privremeno obustavljena kod približno 2,7% pacijenata sa hipertenzijom. Terapija sunitinibom nije trajno prekinuta ni kod jednog od tih pacijenata. Teška hipertenzija (>200 mm Hg za sistolni ili 110 mm Hg za dijastolni pritisak) zabilježena je kod 4,7% pacijenata sa solidnim tumorima. Hipertenzija je zabilježena kod približno 33,9% pacijenata koji su uzimali sunitinib za liječenje do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC u poređenju sa 3,6% pacijenata liječenih sa INF- α . Teška hipertenzija zabilježena je kod 12% prethodno neliječenih pacijenata koji su primali sunitinib i kod < 1% pacijenata liječenih INF- α . Hipertenzija je prijavljena kod 26,5% pacijenata koji su primali sunitinib u pNET studiji faze 3, u poređenju sa 4,9% pacijenata koji su primali placebo. Teška hipertenzija je zabilježena kod 10% pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib i kod 3% pacijenata koji su primali placebo.

Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani sa terapijom sunitinibom zabilježeni su kod približno 1,0% pacijenata sa solidnim tumorima koji su primali sunitinib tokom kliničkih studija, uključujući GIST i RCC.

Sedam pacijenata (3%) koji su primali sunitinib (nijedan pacijent koji je liječen placebom) u toku GIST studije faze 3 imalo je venske tromboembolijske događaje; 5 od 7 pacijenata imalo je trombozu dubokih vena gradusa 3, a 2 su imala gradus 1 ili 2. Četiri od ovih sedam GIST pacijenata prekinulo je terapiju poslije prve opservacije tromboze dubokih vena.

Trinaest pacijenata (3%) koji su primali sunitinib u studiji faze 3 sa do tada neliječenim (tzv. "naive") MRCC i 4 pacijenta (2%) u 2 studije sa MRCC refraktornim na citokine, imalo je venske tromboembolijske događaje. Devet od tih pacijenata imalo je plućnu emboliju, jedna je bila gradusa 2, a osam gradusa 4. Osam pacijenata je imalo trombozu dubokih vena: 1 pacijent gradusa 1, 2 pacijenta gradusa 2, 4 pacijenta gradusa 3 i 1 pacijent gradusa 4. U studiji sa MRCC koji je bio refraktoran na citokine, 1 pacijent koji je imao plućnu emboliju morao je da prekine liječenje.

Tokom liječenja do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 6 pacijenata (2%) koji su liječeni INF- α imalo je trombozu dubokih vena: 1 pacijent (< 1%) imao je trombozu dubokih vena gradusa 3, a 5 pacijenata (1%) imalo je plućnu emboliju, svi gradusa 4.

U pNET studiji faze 3, venski tromboembolijski događaji prijavljeni su kod 1 pacijenta (1,2%) u grupi koja je primala sunitinib i kod 5 pacijenata (6,1%) u grupi koja je primala placebo. Dva pacijenta u grupi koja je liječena placeboom imala su trombozu dubokih vena, jedan gradusa 2, a drugi gradusa 3.

Nije prijavljen nijedan slučaj sa smrtnim ishodom u GIST, MRCC i pNET registracionim studijama. Slučajevi sa smrtnim ishodom zabilježeni su tokom postmarketinškog praćenja.

Slučajevi plućne embolije zabilježeni su kod približno 3,1% pacijenata sa GIST i kod približno 1,2% pacijenata sa MRCC, koji su primali sunitinib u kliničkim studijama faze 3. Kod pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib u studiji faze 3, nije zabilježena embolija pluća. Rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom zabilježeni su tokom postmarketinškog praćenja.

Pacijenti koji su imali plućnu emboliju u prethodnih 12 mjeseci bili su isključeni iz kliničkih studija sa sunitinibom.

Plućni događaji (npr. dispneja, pleuralna efuzija, plućna embolija ili plućni edem) opisani su kod približno 17,8% pacijenata sa GIST, približno 26,7% pacijenata sa MRCC i kod 12% pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib u toku kliničkih registracionih studija faze 3.

Plućni događaji opisani su kod približno 22,2% pacijenata sa solidnim tumorima, uključujući GIST i MRCC, koji su primali sunitinib u toku kliničkih studija.

Gastrointestinalni poremećaji

Pankreatitis je opisan povremeno (<1%) kod pacijenata koji su primali sunitinib za GIST ili MRCC. Pankreatitis povezan sa primjenom lijeka nije zabilježen u pNET studiji faze 3 (vidjeti odjeljak 4.4).

Fatalno gastrointestinalno krvarenje zabilježeno je kod 0,98% pacijenata koji su primali placebo u GIST studiji 3 faze.

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljena je disfunkcija jetre, koja može uključivati poremećaj funkcionalnih testova jetre, hepatitis ili insuficijenciju jetre (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljene su slučajevi gangrenozne piodermije, koja se obično povlačila nakon obustave terapije sunitinibom (vidjeti takođe odjeljak 4.4).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Prijavljene su slučajevi miopatije i/ili rabdmiolize, ponekad sa pridruženom akutnom insuficijencijom bubrega. Pacijenti sa znacima i simptomima mišićne toksičnosti treba da budu liječeni standardnom medicinskom terapijom za ovakva stanja (vidjeti odjeljak 4.4).

Prijavljene su slučajevi formiranja fistule, ponekad praćeni nekrozom i regresijom tumora, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.4).

Slučajevi osteonekroze vilice prijavljeni su kod pacijenata liječenih sunitinibom, od kojih se većina javila kod pacijenata koji su imali poznate faktore rizika za pojavu osteonekroze vilice, naročito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili stomatološko oboljenje u anamnezi koje je zahtijevalo invazivne stomatološke procedure (takođe vidjeti odjeljak 4.4).

Ispitivanja

Podaci iz prekliničkih (in vitro i in vivo) studija, sa dozama većim od preporučenih za humanu upotrebu, ukazuju da sunitinib ima potencijal inhibicije procesa repolarizacije srčanog akcionog potencijala (npr. produženje QT intervala).

Produženje QTc intervala preko 500 milisekundi zabilježeno je kod 0,5% pacijenata, a promjene u odnosu na početne vrijednosti veće od 60 msec zabilježene su kod 1,1% od 450 pacijenata sa solidnim tumorima. Oba ova parametra prepoznata su kao potencijalno značajne promjene. U koncentracijama otprilike dva puta većim od terapijskih, pokazano je da sunitinib produžava interval QTcF (Fridericia corrected QT interval).

Produženje QTc intervala ispitano je u kliničkoj studiji na 24 pacijenta, starosti 20-87 godina, koji su imali uznapredovalu malignu bolest. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je sunitinib ispoljio efekat na QTc interval (definisan kao srednja promjena podešena za placebo > 10 milisekundi sa gornjom granicom 90% intervala pouzdanosti > 15 milisekundi) pri terapijskim koncentracijama (3. dana) korišćenjem metode korekcije osnovne vrijednosti istog dana, i pri koncentracijama većim od terapijskih (9. dana) korišćenjem obje metode korekcije osnovnih vrijednosti. Nijedan pacijent nije imao vrijednosti QTc intervala > 500 milisekundi. Iako je dejstvo na QTcF interval zabilježeno 3. dana 24 časa po davanju doze (tj. pri terapijskim koncentracijama u plazmi koje se očekuju poslije preporučene početne doze od 50 mg) sa metodom korekcije osnovne vrijednosti istog dana, klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

Primjenom sveobuhvatnih serijskih EKG procjena u vremenskim intervalima koji odgovaraju izloženosti terapijskim ili supratherapijskim dozama, ni kod jednog od pacijenata u analiziranoj populaciji i populaciji koja je trebalo da se leči (engl. intent to treat - ITT) nije došlo do produženja QTc intervala koje bi se smatralo „teškim“ (tj. gradusa 3 ili većem po verziji 3.0 vodiča Zajedničkih kriterijuma za terminologiju neželjenih reakcija (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

Pri terapijskim plazma koncentracijama, maksimalna srednja promjena QTcF intervala (Frederica's correction) u odnosu na početne vrijednosti je iznosila 9 msec (90% CI: 15,1 msec). Pri koncentracijama otprilike dva puta većim od terapijskih, maksimalna promjena QTcF intervala u odnosu na početne vrijednosti iznosila je 15,4 msec (90% CI: 22,4 msec). Moksifloksacin (400 mg) koji je korišćen kao pozitivna kontrola, pokazao je maksimalnu srednju promjenu QTcF intervala od 5,6 msec u odnosu na početne vrijednosti. Nijedan ispitanik nije iskusio veći uticaj na QTc interval od definisanog gradusom 2 (verzija 3.0 vodiča CTCAE) (vidjeti odjeljak 4.4).

Dugoročna bezbjednost kod MRCC

Dugoročna bezbjednost primjene sunitiniba kod pacijenata sa MRCC analizirana je na osnovu podataka iz 9 završenih kliničkih studija sprovedenih na 5739 pacijenata refraktornih na terapiju bevacizumabom i citokinima gde je sunitinib primijenjen kao prva linija terapije, od kojih je 807 (14%) liječeno ≥ 2 godine do 6 godina. Kod 807 pacijenata koji su primali dugoročnu terapiju sunitinibom, većina neželjenih reakcija povezanih sa terapijom inicijalno se javila tokom prvih 6 mjeseci - godinu dana, a zatim se njihova učestalost održavala ili smanjivala, sa izuzetkom hipotireoidizma koji se postepeno pojačavao tokom vremena, sa novim slučajevima zabilježenim tokom perioda od 6 godina. Produžena primjena sunitiniba nije se mogla povezati sa novim tipovima neželjenih reakcija prouzrokovanih terapijom.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednosni profil sunitiniba procijenjen je na osnovu studije povećanja doze u fazi 1, otvorene studije faze 2, jednostruke studije faze 1/2 i publikacija opisanih u nastavku teksta.

Ispitivanje povećanja doze faze 1 za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je na 35 pacijenata, od čega 30 pedijatrijskih (uzrasta od 3 do 17 godina) i 5 mlađih odraslih pacijenata (uzrasta 18-21 godine) sa refraktornim solidnim tumorima, od kojih je većina imala tumor na mozgu kao primarnu dijagnozu. Svi učesnici u ispitivanju su imali neželjene reakcije na lijek; većina ovih neželjenih reakcija je bila teška (gradus toksičnosti ≥ 3) i uključivala je kardiološku toksičnost. Najčešće neželjene reakcije su bile gastrointestinalna (GI) toksičnost, neutropenija, zamor i povišen nivo ALT. Rizik od kardioloških neželjenih reakcija je bio veći kod pedijatrijskih pacijenata koji su prethodno bili izloženi zračenju srca i antraciklinima u poređenju sa pedijatrijskim pacijentima bez prethodne izloženosti. Maksimalna

podnošljiva doza sunitiniba je određena kod pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi antraciklinima i zračenju srca (vidjeti odjeljak 5.1).

Otvorena studija faze 2 sprovedena je na 29 pacijenata, od čega 27 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (uzrasta 18 do 19 godina), sa rekurentnim/progresivnim/refraktornim gliomom visokog gradusa (HGG) ili ependimomom. Ni u jednoj grupi nije bilo neželjenih reakcija 5. stepena težine. Najčešće neželjene reakcije ($\geq 10\%$) povezane sa primjenom lijeka bile su smanjenje broja neutrofila (6 pacijenata - 20,7%) i intrakranijalna hemoragija (3 pacijenta - 10,3%).

U jednostrukoj studiji faze 1/2 učestvovalo je 6 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 13 do 16 godina) sa uznapredovalim neoperabilnim GIST. Najčešće neželjene reakcije bile su dijareja, mučnina, sniženje broja leukocita, neutropenija i glavobolja, svaka kod po 3 pacijenta (50%), uglavnom 1. i 2. stepena težine. Kod 4 od 6 pacijenata (66.7%) zabilježene su neželjene reakcije 3.-4. stepena težine (Stepen 3 - hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija kod po jednog pacijenta i Stepen 4 neutropenija kod jednog pacijenta). U ovoj studiji nije bilo prijavljenih ozbiljnih neželjenih reakcija ili reakcija 5. stepena težine. Bezbijednosni profil kod djece bio je u skladu sa poznatim bezbijednosnim profilom kod odraslih osoba, kako u kliničkim studijama, tako i u publikacijama.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbijednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbijednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za liječenje predoziranja sunitinibom: terapija treba da obuhvati opšte suportivne mjere. Ako je indikovano, eliminacija neresorbovanog lijeka može se postići indukcijom povraćanja ili lavažom želuca. Prijavljeni su slučajevi predoziranja; neki slučajevi bili su povezani sa neželjenim reakcijama koje su u skladu sa poznatim bezbijednosnim profilom sunitiniba.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EX01

Mehanizam dejstva

Sunitinib inhibira brojne receptore tirozin kinaze (RTKs), koji su uključeni u rast tumora, neoangiogenezu i metastatsku progresiju karcinoma. Sunitinib je identifikovan kao inhibitor receptora za faktor rasta porijeklom od trombocita (PDGFR α i PDGFR β), receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGFR1, VEGFR2 i VGFR3), receptora za faktor rasta matičnih ćelija (KIT), Fms-slične tirozinske kinaze-3 (FLT3), receptora za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R) i receptora neurotrofnog faktora dobijenog iz glijna ćelija (RET). Primarni metabolit ima sličnu jačinu kao i sam sunitinib, što je pokazano biohemijskim i ćelijskim testovima.

Klinička efikasnost i bezbijednost

Klinička bezbijeđnost i efikasnost sunitiniba ispitivana je u liječenju pacijenata sa GIST koji su bili rezistentni na imatinib (tj. koji su imali progresiju bolesti tokom ili nakon liječenja imatinibom) ili koji nisu podnosili imatinib (tj. kod kojih je imatinib ispoljio značajnu toksičnost što je isključilo njegovu dalju primjenu), kod pacijenata sa MRCC i kod pacijenata oboljelih od neoperabilnih pNET.

Efikasnost je zasnovana na vremenu do progresije tumora (engl. *Time To Tumour Progression, TTP*) i produženju preživljavanja (engl. *Increase in Survival*) kod GIST pacijenata, na preživljavanju bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival, PFS*) i stopi objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate, ORR*) kod pacijenata sa do tada neliječenim (tzv. "naive") MRCC i pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kao i na preživljavanju bez progresije bolesti (PFS) kod pNET.

Gastrointestinalni tumori strome

Inicijalna, otvorena studija, sa povećanjem doze sprovedena je kod GIST pacijenata poslije neuspjeha liječenja imatinibom (medijana maksimalne dnevne doze 800 mg) usled rezistencije ili netolerancije. Devedest i sedam (97) pacijenata uključeno je u studiju sa primjenom raznih doza i šema doziranja; 55 pacijenata primilo je 50 mg tokom preporučene šeme liječenja u trajanju od 4 nedelje/2 nedelje pauze bez lijeka (šema 4/2).

U ovoj studiji medijana TTP bilo je 34,0 sedmica (95% CI = 22,0; 46,0).

Randomizovana, placebo-kontrolisana, dvostruko-slijepa studija faze 3, sprovedena je kod GIST pacijenata koji nisu tolerisali imatinib, ili su imali progresiju bolesti tokom i poslije liječenja imatinibom (medijana maksimalne dnevne doze 800 mg). U ovoj studiji, 312 pacijenata podvrgnuto je randomizaciji (2:1); sunitinib 50 mg ili placebo, oralno, jednom dnevno po šemi 4/2 do progresije bolesti ili isključenja iz studije usled nekog drugog razloga (207 pacijenata bilo je na terapiji sunitinibom, dok je 105 pacijenata dobijalo placebo). Primarni cilj efikasnosti studije bio je TTP, definisan kao vrijeme od randomizacije do prve objektivne potvrde progresije tumora. U vrijeme unaprijed definisane privremene međuanalize medijana TTP kod pacijenata na terapiji sunitinibom iznosila je 28,9 nedelja (95% CI = 21,3;34,1), kako je procijenjeno od strane istraživača, i 27,3 nedelja (95% CI = 16,0;32,1), kako je procijenjeno od strane nezavisne recenzije, i bila je statistički značajno duža nego TTP kod pacijenata koji su primali placebo i kod kojih je iznosila 5,1 nedelju (95% CI = 4,4;10,1), procijenjeno od strane istraživača, i 6,4 nedelje (95% CI=4,4;10,0), procijenjeno od strane nezavisne recenzije. Razlika u ukupnom preživljavanju (engl. *Overall Survival, OS*) bila je statistički povoljna za sunitinib [engl. *hazard ratio, HR*: 0,491 (95% CI=0,290;0,831)]; rizik od smrti je bio dvaput veći kod pacijenata liječenih placebom u poređenju sa pacijentima na terapiji sunitinibom.

Nakon izvršene međuanalize efikasnosti i bezbijeđnosti, po preporuci nezavisnog komiteta za praćenje bezbijeđnosti i podataka (engl. *Data and Safety Monitoring Board, DSMB*) studija je postala otvorena i pacijentima koji su bili na placebo je omogućeno da primaju sunitinib.

Ukupno 255 pacijenata je primilo sunitinib u otvorenom dijelu studije, uključujući 99 pacijenata koji su u početku primali placebo.

Analiza primarnih i sekundarnih ciljeva u toku otvorene faze studije su potvrdile rezultate dobijene međuanalizom, kao što je prikazano u tabijeli 2:

Tabela 2 - Kratak pregled krajnjih ciljeva koje se odnose na efikasnost kod GIST (ITT populacija)

	Dvostruko slijepa terapija ^a				Terapija u grupi koja je nakon placeba primala Sunitinib ^b
	Medijana (95% CI)		Odnos rizika		
Krajnji cilj	Sunitinib	Placebo	(95% CI)	p-vrijednost	

Primarni					
TTP (nedelje)					
<i>Međuanaliza</i>	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
<i>Finalna analiza</i>	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Sekundarni					
PFS (nedelje) ^c					
<i>Međuanaliza</i>	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
<i>Finalna analiza</i>	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Međuanaliza</i>	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Finalna analiza</i>	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	-
OS (nedelje) ^e					
<i>Međuanaliza</i>	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
<i>Finalna analiza</i>	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. confidence interval); ITT= planirana populacija koja je trebalo da prima terapiju (engl. intent-to-treat); ORR=stopa objektivnog odgovora (engl. objective response rate); OS=ukupno preživljavanje (engl. overall survival); PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); TTP=vrijeme do progresije tumora (engl. time-to-tumour progression).

^a Rezultati dvostruko slijepe terapije su iz ITT populacije i dobijeni su primjenom centralnog radiološkog mjerenja, kako je odgovarajuće.

^b Rezultati efikasnosti za 99 ispitanika koji su prešli sa terapije placebom na terapiju lijekom Sunitinib nakon završetka slijepe faze studije. Tačka prelaska na terapiju lijekom Sunitinib je uzeta kao polazna tačka i analize efikasnosti su zasnovane na procijeni istraživača.

^c Vrijednosti PFS korišćene u međuanalizi su ažurirane u skadu sa ponovo izračunatim originalnim podacima.

^d Rezultati za ORR su prikazani kao procenat ispitanika sa potvrđenim odgovorom sa 95% intervalom pouzdanosti.

^e Medijana nije postignuta zato što podaci još nisu upotpunjeni.

Medijana OS u ITT populaciji je iznosila, redom, 72,7 nedelja i 64,9 nedelja (HR 0,876; 95% CI = 0,679; 1,129; p=0,306) za pacijente koji su primali sunitinib i one koji su primali placebo. U ovoj analizi, grupa koja je primala placebo uključivala je i one pacijente koji su randomizovani da primaju placebo, a koji su nakon toga primali terapiju sunitinibom u otvorenom dijelu ispitivanja.

Liječenje "naive" metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija

Multicentrična, internacionalna, randomizovana studija faze 3 ispitivala je efikasnost i bezbijednost sunitiniba u poređenju sa terapijom INF- α kod pacijenata sa do tada neliječenim (tzv. "naive") MRCC. Sedam stotina i pedeset pacijenata randomizovano je u odnosu 1:1; oni su liječeni ili sunitinibom u ponovljenim ciklusima od 6 nedelja: ciklus se sastojao od 4 nedelje terapije sa 50 mg lijeka oralno, jedanput dnevno, a zatim je nastupila pauza od 2 nedelje (šema 4/2) ili sa INF- α , koji je primjenjivan s.c. u dozi od 3 miliona jedinica tokom prve nedelje, 6 miliona jedinica tokom druge nedelje i 9 miliona jedinica treće nedelje i nadalje, tokom 3 neuzastopna dana svake nedelje.

Medijana trajanja terapije iznosila je 11,1 mjesec (raspon: 0,4; 46,1) za terapiju sunitinibom i 4,1 mjesec (raspon: 0,1; 45,6) za terapiju sa IFN- α . Ozbiljni neželjeni događaji povezani sa terapijom

(engl. *Treatment-related serious adverse events*, TRSAEs) prijavljeni su kod 23,7% pacijenata koji su primali sunitinib i kod 6,9% pacijenata koji su primali IFN- α . Međutim, procenat prekida terapije zbog neželjenih događaja iznosio je 20% za sunitinib i 23% za IFN- α . Prekidi doziranja javili su se kod 202 pacijenta (54%) koji su primali sunitinib i kod 141 pacijenta (39%) koji su primali IFN- α . Doze su smanjene kod 194 pacijenta (52%) koji su primali sunitinib i kod 98 pacijenata (27%) koji su primali IFN- α . Pacijenti su dobijali terapiju do progresije bolesti ili do povlačenja iz ispitivanja. Primarni cilj efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Planirana međuanaliza u toku ispitivanja pokazala je statistički značajnu prednost sunitiniba u odnosu na IFN- α . U ovoj studiji, medijana PFS za grupu pacijenata liječenih sunitinibom bila je 47,3 nedelje prema 22,0 nedelje kod pacijenata liječenih IFN- α ; hazard ratio bio je 0,415 (95% CI = 0,320-0,539, p <0,001). Drugi ciljevi efikasnosti uključivali su stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR), ukupno preživljavanje (engl. *Overall Survival*, OS) i bezbijednost. Ključna radiološka procjena (engl. *Core radiology assessment*) prekinuta je nakon postizanja primarnog cilja efikasnosti. Prilikom konačne analize, ORR utvrđen na osnovu procjene istraživača iznosio je 46% (95% CI: 41%; 51%) za grupu koja je primala sunitinib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) za grupu koja je primala IFN- α (p<0,001).

Terapija sunitinibom povezana je sa dužim preživljavanjem u poređenju sa IFN- α . Medijana OS iznosila je 114,6 nedelja za grupu koja je primala sunitinib (95% CI: 100,1; 142,9) i 94,9 nedelja za grupu koja je primala IFN- α (95% CI: 77,7; 117,0), gde je hazard ratio iznosio 0,821 (95% CI: 0,673 - 1,001; p=0,0510, za nestratifikovani log-rank test).

Ukupni PFS i OS, zabilježeni u ITT populaciji, utvrđeni pomoću ključne radiološke laboratorijske procjene, su sažeto izloženi u tabijeli 3:

Tabela 3 - Sažetak mjera ishoda efikasnosti kod prethodno neliječenog-naive mRCC (ITT populacija)

Pregled preživljavanja bez progresije bolesti		Sunitinib (N=375)	IFN- α (N=375)
Ispitanici kod kojih nije došlo do progresije bolesti ili smrti [n (%)]		161 (42,9)	176 (46,9)
Ispitanici kod kojih je došlo do progresije bolesti ili smrti [n (%)]		214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (nedelje)			
Kvartil (95% CI)			
25%		22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%		48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%		84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Nestratifikovana analiza			
<i>Hazard ratio</i> (sunitinib prema IFN- α)		0,5268	
95% interval pouzdanosti za Hazard odnos		(0,4316; 0,6430)	
p-vrijednost ^a		<0,0001	
Pregled ukupnog preživljavanja		Sunitinib (N=375)	IFN- α (N=375)
Ispitanici za koje nije poznato da su umrli [n (%)]		185 (49,3)	175 (46,7)
Ispitanici za koje je zabilježeno da su umrli [n (%)]		190 (50,7)	200 (53,3)
OS (nedelje)			
Kvartil (95% CI)			
25%		56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%		114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%		NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Nestratifikovana analiza			
<i>Hazard ratio</i> (sunitinib prema IFN- α)		0,8209	
95% interval pouzdanosti za <i>Hazard ratio</i>		(0,6730 do 1,0013)	
p-vrijednost ^a		0,0510	

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti; IFN-a=interferon-alfa; ITT=populacija sa namerom za liječenje; N=broj pacijenata; NA=nije primjenljivo (engl. not applicable); OS=ukupno preživljavanje; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti.

^a Prema dvostranom log-rank testu.

Metastatski karcinom bubrežnih ćelija (MRCC) refraktoran na citokine

Studija faze 2 sa sunitinibom sprovedena je na pacijentima koji nisu reagovali na prethodnu terapiju citokinima interleukinom-2 ili IFN- α . Šezdeset tri pacijenta primalo je početnu dozu od 50 mg sunitiniba oralno, jednom dnevno tokom 4 uzastopne nedelje, a zatim je sledio period odmora od 2 nedelje da bi se završio ciklus od 6 nedelja (šema 4/2). Primarni cilj efikasnosti u ovoj studiji bila je stopa objektivnog odgovora (ORR), zasnovana na RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) kriterijumima za procjenu odgovora solidnih tumora (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

U ovoj studiji stopa objektivnog odgovora (ORR) iznosila je 36,5% (95% CI = 24,7%;49,6%) i medijana TTP iznosila je 37,7 nedelja (95% CI = 24,0; 46,4).

Potvrдна, otvorena, multicentrična studija sa ispitanicima u jednoj grupi, koja je ispitivala efikasnost i bezbijednost sunitiniba, sprovedena je kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine. Sto šest (106) pacijenata primalo je najmanje jednu dozu lijeka od 50 mg prema šemi 4/2.

Primarni cilj efikasnosti u ovoj studiji bio je ORR. Sekundarni cilj uključio je TTP, trajanje odgovora (engl. *Duration of Response*, DR) i OS.

U ovoj studiji, ORR je iznosio 35,8% (95% CI = 26,8%; 47,5%). Medijana DR i OS još nije bila postignuta.

Neuroendokrini tumori pankreasa

Otvorena, multicentrična suportivna studija faze 2 procjenjivala je efikasnost i bezbijednost sunitiniba, primijenjenog kao monoterapija u dozi od 50 mg dnevno prema šemi 4/2 kod pacijenata sa neoperabilnim pNET. U kohorti sa 66 pacijenata sa tumorom ostrvskih ćelija pankreasa, stopa odgovora kao primarnog cilja iznosila je 17%.

Pivotalna, multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana studija faze 3 sprovedena je kod pacijenata sa neoperabilnim pNET primjenom sunitiniba u monoterapiji.

Pacijenti su morali da imaju dokumentovane podatke o progresiji bolesti, na osnovu RECIST kriterijuma, u okviru proteklih 12 mjeseci, i randomizovani su (1:1) tako da primaju ili 37,5 mg sunitiniba jednom dnevno bez planiranog perioda odmora (N=86) ili da primaju placebo (N=85).

Primarni cilj bio je poređenje PFS kod pacijenata koji su primali sunitinib u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Ostali ciljevi uključivali su OS, ORR, ishode prijavljene od strane pacijenata (engl. *Patientreported Outcomes*, PRO) i bezbijednost.

Demografski podaci između grupa pacijenata koji su primali sunitinib u odnosu na pacijente koji su primali placebo bili su slični. Dodatno, 49% pacijenata koji su primali sunitinib imali su nefunkcionalne tumore u odnosu na 52% pacijenata koji su primali placebo, a 92% pacijenata u obe grupe imalo je metastaze na jetri.

Tokom ispitivanja bila je dozvoljena primjena analoga somatostatina.

Ukupno 66% pacijenata koji su primali sunitinib prethodno su primali sistemsku terapiju, u poređenju sa 72% pacijenata koji su primali placebo. Dodatno, 24% pacijenata koji su primali sunitinib su primali analoge somatostatina, u poređenju sa 22% pacijenata koji su primali placebo.

Zabilježena je klinički značajna prednost sunitiniba u poređenju sa placebom u PFS procijenjenog od strane ispitivača. Medijana PFS iznosila je 11,4 mjeseca za grupu koja je primala sunitinib u poređenju sa 5,5 mjeseci za grupu koja je primala placebo [hazard ratio: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662), p-vrijednost =0,0001]; slični rezultati su zabilježeni kada su za utvrđivanje progresije bolesti korišćene izvedene procjene odgovora tumora, zasnovane na primjeni RECIST kriterijuma na mjerenja tumora od strane istraživača, kao što je pokazano u Tabijeli 4. *Hazard ratio* u korist sunitiniba

zabilježen je u svim podgrupama procjenjivanih osnovnih karakteristika, uključujući analizu prema broju prethodnih sistemskih terapija. Ukupno 29 pacijenata u grupi koja je primala sunitinib i 24 pacijenta u grupi koja je primala placebo nije prethodno primalo sistemsku terapiju; među ovim pacijentima hazard ratio za PFS iznosio je 0,365 (95% CI 0,156; 0,857), $p=0,0156$. Kod ukupno 57 pacijenata u grupi koja je primala sunitinib (uključujući 28 sa jednom prethodnom sistemskom terapijom i 29 sa dvije ili više prethodnih sistemskih terapija), kao i kod 61 pacijenta u grupi koja je primala placebo (uključujući 25 sa jednom prethodnom sistemskom terapijom i 36 sa dvije ili više prethodnih sistemskih terapija), hazard ratio za PFS iznosio je 0,456 (95% CI: 0,264; 0,787), $p=0,0036$.

Analiza osjetljivosti PFS sprovedena je tamo gde je progresija zasnovana na mjerenjima tumora koja je zabilježio ispitivač i gde su svi ispitanici pregledani iz razloga koji nemaju veze sa prekidom ispitivanja tretirani kao PFS događaji. Ova analiza pružila je konzervativnu procjenu terapijskog efekta sunitiniba i podržala je primarnu analizu, pokazujući hazard ratio od 0,507 (95% CI: 0,350; 0,733), $p=0,000193$. Pivotalna pNET studija prevremeno je prekinuta po preporuci nezavisne Komisije za praćenje lijeka, a primarni cilj je zasnovan na procjeni istraživača, i oba su mogla da utiču na procjenu terapijskog efekta.

Da bi se isključila pristrasnost u procjeni PFS od strane ispitivača, sproveden je slijep, nezavisan, centralni pregled snimaka. Taj pregled je podržao procjene istraživača, kao što je prikazano u Tabijeli 4.

Tabela 4 - Rezultati u pogledu efikasnosti iz pNET studije faze 3

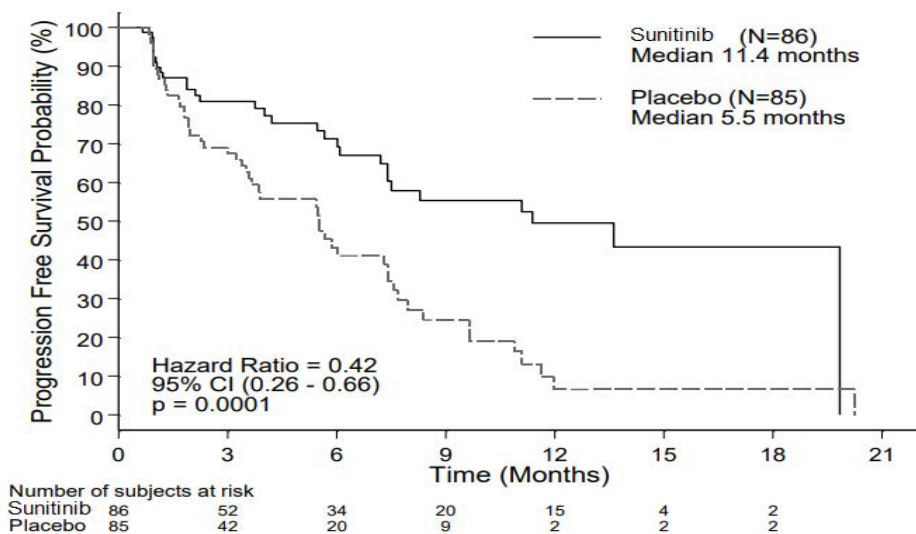
Parametar efikasnosti	Sunitinib (N=86)	Placebo (N=85)	Hazard Ratio (95% CI)	p-vrijednost
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, mjeseci (95% CI)] na osnovu procjene od strane istraživača	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, mjeseci (95% CI)] na osnovu izvedene procjene odgovora tumora zasnovane na primjeni RECIST na mjerenja tumora od strane istraživača	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, mjeseci (95% CI)] na osnovu slijepog, nezavisnog, centralnog pregleda procjene tumora	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Ukupno preživljavanje [nakon 5 godina praćenja] [medijana, mjeseci (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Stopa objektivnog odgovora [% (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N=broj pacijenata; NA=nije primjenljivo (engl. *Not applicable*); pNET=neuroendokrini tumori pankreasa (engl. *pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST=kriterijumima za procjenu odgovora solidnih tumora (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*).

^a dvostrani nestratifikovani log-rang test

^b Fišerov test

Slika 1 - Kaplan-Majerova kriva PFS u pNET studiji faze 3



Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N=broj pacijenata; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); pNET=neuroendokrini tumori pankreasa (engl. *pancreatic neuroendocrine tumours*)

Podaci o OS nisu bili potpuni u trenutku zatvaranja studije [20,6 mjeseci (95% CI: 20,6; nije postignuto) u grupi koja je primala sunitinib u poređenju sa „nije postignuto” (95% CI: 15,5; nije postignuto) u grupi koja je primala placebo, hazard ratio: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-vrijednost = 0,0204]. Bilo je 9 smrtnih ishoda u grupi koja je primala sunitinib i 21 smrtni ishod u grupi koja je primala placebo.

Nakon progresije bolesti, pacijenti su saznali koju su terapiju primali i pacijentima koji su primali placebo ponuđeno je otvoreno liječenje sunitinibom u odvojenoj produženoj studiji. Kao rezultat ranog zatvaranja ispitivanja, preostali pacijenti su saznali koju su terapiju primali i ponuđeno im je otvoreno liječenje sunitinibom u produženoj studiji. Ukupno 59 od 85 pacijenata (69,4%) iz grupe koja je primala placebo prebačeno je na otvoreno liječenje sunitinibom nakon progresije bolesti odnosno nakon otvaranja šifre na završetku studije. *Hazard ratio* za ukupno preživljavanje nakon 5 godina praćenja u produženoj studiji iznosio je 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057).

Rezultati Upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQC-30) pokazali su da sveukupni globalni kvalitet života u vezi sa zdravljem i 5 životnih aspekata (fizički, funkcionalni, kognitivni, emotivni i socijalni) održani kod pacijenata koji su primali terapiju sunitinibom u poređenju sa placebom, uz ograničene neželjene simptomatske efekte.

Multinacionalna, multicentrična, otvorena studija faze 4 sa jednom grupom, koja je procjenjivala efikasnost i bezbjednost sunitiniba, sprovedena je kod pacijenata sa progresivnim, uznapredovalim/metastatskim, dobro diferenciranim, neoperabilnim pNET.

Sto šest pacijenata (od kojih 61 u kohorti prethodno neliječenih pacijenata i 45 u kohorti sa više linija terapije) dobijali su terapiju sunitinibom oralno, u dozi od 37,5 mg jednom dnevno, u vidu kontinuiranog dnevnog režima doziranja.

Medijana PFS procijenjena od strane istraživača iznosila je 13,2 mjeseca, kako u ukupnoj populaciji (95% CI: 10,9; 16,7), tako i u kohorti prethodno neliječenih pacijenata (95% CI: 7,4; 16,8).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo sa primjenom sunitiniba kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno (vidjeti odjeljak 4.2).

Ispitivanje faze 1 povećanja doze za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je na 35 pacijenata od kojih je bilo 30 pedijatrijskih (uzrasta od 3 do 17 godina) i 5 mlađih odraslih pacijenata (uzrasta 18-21 godine) sa refraktornim solidnim tumorima, od kojih je većina imala tumor na mozgu kao primarnu dijagnozu. Kardiološka toksičnost koja ograničava dozu je uočena u prvoj polovini ispitivanja koje je iz tog razloga izmijenjeno kako bi se isključili pacijenti koji su prethodno bili izloženi potencijalno kardiotoksičnim terapijama (uključujući antracikline) ili zračenju srca. U drugom dijelu ispitivanja koje je uključivalo pacijente sa prethodnom antikancerskom terapijom, ali bez rizika za pojavu kardiološke toksičnosti, sunitinib je uglavnom bio podnošljiv i klinički se mogao primjenjivati u dozi od 15 mg/m²/dan po šemi 4/2. Nijedan od ispitanika nije postigao potpuni odgovor ili delimični odgovor. Stabilna bolest je uočena kod 6 pacijenata (17%). Jedan pacijent sa GIST je uključen u ispitivanje sa dozom 15 mg/m² bez dokaza o koristi. Uočene neželjene reakcije sveukupno su bile slične onima koje su zabilježene kod odraslih (vidjeti odjeljak 4.8).

Otvorena studija faze 2 sprovedena je na 29 pacijenata, od čega 27 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (uzrasta od 18 do 19 godina), sa gliomom visokog gradusa (HGG) ili ependimomom. Studija je završena u vrijeme planirane međuanalize zbog nepostojanja kontrolne grupe. Medijana PFS bila je 2,3 mjeseca u HGG grupi i 2,7 mjeseci u grupi sa ependimomom. Medijana ukupnog preživljavanja (OS) bila je 5,1 mjesec u HGG grupi i 12,3 mjeseca u grupi sa ependimomom. Najčešće neželjene reakcija (≥10%) povezane sa primjenom lijeka, u obe grupe kombinovano, bile su smanjenje broja neutrofila (6 pacijenata - 20,7%) i intrakranijalna hemoragija (3 pacijenta - 10,3%).

Podaci iz studije Faze 1/2 sprovedene sa oralno primijenjenim sunitinibom kod 6 pedijatrijskih pacijenata sa GIST (uzrasta od 13 do 16 godina) koji su sunitinib primali po šemi 4/2, u dozama od 15 do 30 mg/m² dnevno, kao i dostupni publikovani podaci (20 pedijatrijskih pacijenata i 1 mlađi odrasli pacijent sa GIST) ukazuju da primjena sunitiniba dovodi do stabilizacije bolesti kod 18 od 26 pacijenata (69,2%), bilo nakon neuspjeha/intolerancije imatiniba (16 stabilnih pacijenata od ukupno 21) ili primjena lijeka de novo/nakon operacije (2 stabilna pacijenta od ukupno 5). U studiji Faze 1/2, od ukupno 6 pacijenata, kod 3 pacijenta je došlo do stabilizacije bolesti, a kod 3 do progresije (pri tome je 1 pacijent primao neoadjuvantnu terapiju, a 1 je primao adjuvantni imatinib). U istoj studiji kod 4 od 6 pacijenata (66,7%) zabilježene su neželjene reakcije 3.-4. stepena težine (Stepen 3 - hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija kod po jednog pacijenta i Stepen 4 neutropenija kod jednog pacijenta). Sem toga, u publikaciji su prijavljene sledeće neželjene reakcije Stepena 3 kod 5 pacijenata: zamor (2 pacijenta), gastrointestinalne neželjene reakcije (uključujući dijareju) (2), holecistitis (1), hipertiroidizam (1) i mukozitis (1).

Populaciona farmakokinetička (FK) i farmakokinetička/farmakodinamska (FK/FD) analiza je sprovedena sa ciljem da se ekstrapolira FK i ključne krajnje tačke za bezbjednost i efikasnost sunitiniba kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST (uzrasta 6-17 godina). Ova analiza je zasnovana na podacima koji su prikupljeni od odraslih osoba sa GIST ili solidnim tumorima i pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima. Na osnovu modeling analize, mlađi uzrast i manja tjelesna veličina nisu negativno uticali na bezbjednost i efikasnost izloženosti sunitinibu u plazmi. Na odnos koristi/rizika za sunitinib nije negativno uticao mlađi uzrast ili manja tjelesna veličina i uglavnom je zavisio od izloženosti lijeka u plazmi.

Evropska agencija za lijekove je dozvolila izostavljanje rezultata ispitivanja sunitiniba kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji karcinoma bubrega i bubrežne karlice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, "clear cell" sarkoma, mezoblastičnog nefroma, renalnog medularnog karcinoma i rabdoidnog tumora bubrega) (vidjeti odjeljak 4.2).

Evropska agencija za lijekove je dozvolila izostavljanje rezultata ispitivanja sunitiniba kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji gastroenteropankreasnih neuroendokrinih tumora (izuzev neuroblastoma, neuroanglioblastoma, feohromocitoma) (vidjeti odjeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika sunitiniba ispitana je kod 135 zdravih dobrovoljaca i 266 pacijenata sa solidnim tumorima. Farmakokinetički parametri bili su slični kod ispitivanih pacijenata sa svim tipovima solidnih tumora i kod zdravih dobrovoljaca.

U opsegu doza sunitiniba od 25 do 100 mg, vrijednosti PIK i C_{max} rastu proporcionalno primijenjenoj dozi. Poslije ponovljenih dnevnih doza, sunitinib se akumulira 3-4 puta, a njegov primarni aktivni metabolit 7-10 puta. Koncentracije u ravnotežnom stanju sunitiniba i njegovog primarnog aktivnog metabolita postižu se za 10 do 14 dana. Četrnaestog dana, kombinovane koncentracije sunitiniba i njegovog aktivnog metabolita u plazmi su 62,9-101 nanogram/mL: to su ciljne koncentracije, predviđene na osnovu prekliničkih podataka, koje inhibiraju fosforilaciju receptora in vitro i dovode do staze tumora/redukcije njegovog rasta u in vivo uslovima. Na primarni aktivni metabolit otpada 23% do 37% ukupne izloženosti lijeku. Nisu opisane značajne promjene u farmakokinetici sunitiniba ili primarnog, aktivnog metabolita poslije ponovljene dnevne primjene lijeka ili poslije ponovljenih ciklusa u testiranim doznim režimima.

Resorpcija

Poslije oralne primjene sunitiniba, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (C_{max}) generalno iznosi 6 do 12 sati (t_{max}) poslije primjene doze.

Hrana nema uticaja na biološku raspoloživost sunitiniba.

Distribucija

Vezivanje sunitiniba i njegovog primarnog aktivnog metabolita za proteine humane plazme u in vitro testovima bilo je 95% za sunitinib, odnosno 90% za njegov primarni aktivni metabolit: vezivanje nije bilo zavisno od koncentracije. Pravidni volumen distribucije (Vd) za sunitinib je veliki - 2230 litara, što ukazuje na njegovu distribuciju u tkiva.

Metaboličke interakcije

Preračunate in vitro vrijednosti K_i za sve testirane citohrom P450 (CYP) izoforme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) ukazuju da je malo vjerovatno da sunitinib i njegov primarni aktivni metabolit indukuju metabolizam, u bilo kom klinički relevantnom stepenu, drugih aktivnih supstanci koje se metabolišu pomoću navedenih izoenzima.

Biotransformacija

Sunitinib se primarno metaboliše pomoću CYP3A4 (izoforne enzima citohrom P450) i tom prilikom se stvara njegov primarni aktivni metabolit dezetil-sunitinib, koji se dalje metaboliše pomoću istog izoenzima. Istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim induktorima ili inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati zato što koncentracija sunitiniba u plazmi može biti izmijenjena (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).

Eliminacija

Izlučivanje je primarno fecesom (61%), dok je renalno izlučivanje nepromijenjenog lijeka i njegovih metabolita 16% od primijenjene doze. Sunitinib i njegov primarni aktivni metabolit bili su glavne supstance identifikovane u plazmi, urinu i fecesu. Radioaktivnost sunitiniba i primarnog metabolita u objedinjenim

(*pooled*) uzorcima plazme iznosila je 91,5%, dok je u urinu bila 86,4%, a u fecesu 73,8% od ukupne radioaktivnosti. Sporedni metaboliti identifikovani su u urinu i fecesu, ali generalno uzevši, nisu otkriveni u plazmi. Totalni oralni klirens bio je 34-62 L/h. Poslije oralne primjene kod zdravih dobrovoljaca, poluvrijeme eliminacije sunitiniba i njegovog primarnog aktivnog dezetil metabolita, je približno 40-60 sati za sunitinib i 80-110 sati za primarni aktivni metabolit.

Istovremena primjena sa lijekovima koji su inhibitori BCRP

In vitro, sunitinib je supstrat BCRP efluks transportera. U studiji A6181038 istovremena primjena gefitiniba, inhibitora BCRP, nije dovela do klinički značajnog efekta na C_{max} i PIK sunitiniba ili ukupnog lijeka (sunitinib + metabolit) (vidjeti odjeljak 4.5). Ova otvorena, multicentrična studija faze 1/2 je ispitala bezbijednost/podnošljivost, maksimalnu podnošljivu dozu i antitumorsku aktivnost sunitiniba u kombinaciji sa gefitinibom kod ispitanika sa MRCC. Farmakokinetika gefitiniba (250 mg dnevno) i sunitiniba (37,5 mg [Kohort 1, n=4] ili 50 mg [Kohort 2, n=7] dnevno tokom 4 nedelje, praćeno dvonedelnim prekidom terapije) kada se istovremeno primjenjuju procjenjivana je kao

sekundarni cilj terapije. Promjene farmakokinetičkih parametara sunitiniba nisu bile klinički značajne i nisu ukazivale na lijek-lijek interakcije. Međutim, kako je broj ispitanika bio relativno mali (tj. N=7+4), a varijabilnost farmakokinetičkih parametara među pacijentima umjereno velika, potreban je oprez kada se interpretiraju farmakokinetičke lijek-lijek interakcije iz ove studije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sunitinib i njegov primarni metabolit se uglavnom metabolišu u jetri. Sistemska izloženost poslije jedne doze sunitiniba bila je slična kod osoba sa blago do umjereno izraženim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B) u poređenju sa osobama koji su imale normalnu funkciju jetre. Sunitinib nije ispitivan kod osoba sa teško oštećenom funkcijom jetre (*Child-Pugh* klasa C).

U ispitivanja pacijenata sa kancerom nisu bili uključeni pacijenti kod kojih su vrijednosti ALT ili AST bile > 2,5 x od gornjih granica normalnih vrijednosti (engl. *Upper Limit of Normal*, ULN), ili > 5,0 x ULN zbog metastaza u jetri.

Oštećenje funkcije bubrega

Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje da se prividni klirens (CL/F) sunitiniba ne mijenja sa klirensom kreatinina u procijenjenom opsegu (42-347 mL/min). Sistemska izloženost nakon pojedinačne doze sunitiniba bila je slična kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (CL_{cr} <30 mL/min) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega (CL_{cr} >80 mL/min). Iako se sunitinib i njegov primarni metabolit ne eliminišu hemodijalizom kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD), ukupna sistemska izloženost bila je smanjena za 47% za sunitinib, odnosno 31% za njegov primarni metabolit, u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Tjelesna masa, performans skor

Populaciona farmakokinetička analiza demografskih podataka ukazuje da nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu tjelesne mase ili performans ECOG skora (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG).

Pol

Dostupni podaci pokazuju da žene mogu imati otprilike 30% manji klirens (CL/F) sunitiniba od muškaraca: ipak, ova razlika ne zahtijeva prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo o upotrebi sunitiniba kod pedijatrijske populacije je ograničeno (vidjeti odjeljak 4.2). Završene su populaciona FK analiza za objedinjene (pooled) podatke kod odraslih pacijenata sa GIST i solidnim tumorima i pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima. Izvršena je postepena modeling analiza varijabli kako bi se procijenio značaj uzrasta i veličine tela (ukupna tjelesna masa ili površina tela) kao i ostalih varijabli za važne FK parametre sunitiniba i njegovih aktivnih metabolita. Od ispitivanih varijabli povezanih sa uzrastom i veličinom tela, uzrast je bio značajna varijabla za prividni klirens sunitiniba (što je mlađi uzrast pedijatrijskih pacijenata niži je prividni klirens). Slično, površina tela je bila značajna varijabla za prividni klirens aktivnog metabolita (što je manja površina tela manji je prividni klirens).

Sem toga, na osnovu integrisane populacione PK analize objedinjenih podataka iz 3 pedijatrijske studije (2 pedijatrijske studije sa solidnim tumorima i 1 pedijatrijska GIST studija; uzrast od 6 do 11 godina i od 12 do 17 godina), bazalna vrijednost površine tela (BSA) je bila značajna varijabla za prividni klirens sunitiniba i njegovog metabolita. Na osnovu ove analize očekuje se da doze od približno 20 mg/m² dnevno, kod pedijatrijskih pacijenata sa vrijednostima BSA od 1,10 do 1,87 m², dovedu do izloženosti sunitinibu i aktivnom metabolitu (75 - 125 % PIK) koja odgovara izloženosti kod odraslih pacijenata sa GIST kod kojih se sunitinib primjenjuje u dozi od 50 mg dnevno, po šemi 4/2 (PIK 1233 nanograma x h (sat)/mL). U pedijatrijskim studijama, početna doza sunitiniba iznosila je 15 mg/m² (zasnovano na maksimalno tolerabilnoj dozi iz studije faze 1 sa povećanjem doze, vidjeti odjeljak 5.1). Kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST, ova doza je povećana na 22,5 mg/m², a potom na

30 mg/m², na osnovu individualne bezbjednosti/podnošljivosti (nije prekoračena ukupna dnevna doza od 50 mg). Na osnovu objavljenih literaturnih podataka, početna doza kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST kretala se od 16,6 mg/m² do 36 mg/m², i bila je povećavana do maksimalne doze od 40,4 mg/m² (nije prekoračena ukupna dnevna doza od 50 mg).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod studija toksičnosti sa ponovljenim dozama lijeka na pacovima i majmunima u trajanju do 9 mjeseci, kao primarni ciljni organ za dejstvo lijeka identifikovani su gastrointestinalni trakt (povraćanje i proliv kod majmuna), nadbubrežne žlijezde (kongestija korteksa i/ili hemoragija kod pacova i majmuna, sa nekrozom i posledičnom fibrozom samo kod pacova), hematolimfopoetski sistem (hipocelularnost koštane srži i limfoidna deplecija timusa, slezine i limfnih čvorova), egzokrin pankreas (degranulacija acinusnih ćelija sa nekrozom pojedinačnih ćelija), pljuvačne žlijezde (acinusna hipertrofija), zglobovi (zadebljanje ploče rasta), uterus (atrofija) i jajnici (smanjen razvoj folikula). Sve promjene odigrale su se pri klinički relevantnim koncentracijama sunitiniba u plazmi. Dodatni efekti, opisani u drugim studijama su produženje QTc intervala, smanjenje LVEF, atrofija tubula testisa, povećanje mezengijalnih ćelija u bubrezima, hemoragija u GIT i oralnoj mukozi, kao i hipertrofija ćelija prednjeg režnja hipofize. Za promjene uterusa (atrofija endometrija) i ploče rasta (zadebljanje fize ili displazija hrskavice) smatra se da su posledica farmakološkog dejstva lijeka. Najveći broj ovih promjena bio je reverzibilan nakon 2 do 6 nedelja bez terapije.

Genotoksičnost

Genotoksični potencijal sunitiniba ispitivan je u uslovima in vitro i in vivo. Sunitinib nije bio mutagen u bakterijskim testovima sa metaboličkom aktivacijom uz pomoć jetre pacova. Takođe, sunitinib nije izazivao strukturne aberacije hromozoma na humanim limfocitima periferne krvi u uslovima in vitro. Poliploidija (numeričke aberacije hromozoma) opisana je na humanim limfocitima dobijenim iz periferne krvi u uslovima in vitro, kako u prisustvu, tako i u odsustvu metaboličke aktivacije. Sunitinib nije imao klastogeno dejstvo na koštanoj srži pacova u uslovima in vivo. Nije ispitana genotoksičnost glavnog aktivnog metabolita.

Karcinogenost

U jednomjesečnoj studiji određivanja doze (0, 10, 25, 75 ili 200 mg/kg/dan) kontinuiranim dnevnim doziranjem putem gastrične sonde kod rasH2 transgenih miševa zabilježeni su karcinom i hiperplazija Brunerovih žlijezda duodenuma pri primjeni najviše doze (200 mg/kg/dan).

Šestomjesečna studija karcinogenosti (0, 8, 25, 75 [smanjeno na 50] mg/kg/dnevno) sprovedena je svakodnevnom primjenom putem gastrične sonde kod rasH2 transgenih miševa. Gastroduodenalni karcinomi, povećana incidenca pratećeg hemangiosarkoma i/ili hiperplazija gastrične mukoze zabilježeni su pri dozama od ≥ 25 mg/kg/dnevno nakon jednomjesečnog ili šestomjesečnog trajanja terapije ($\geq 7,3$ puta veće od PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu).

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti sprovedenoj na pacovima (0; 0,33; 1 ili 3 mg/kg/dnevno), primjena sunitiniba u ciklusima od 28 dana nakon čega je sledio sedmodnevni period bez primjene lijeka dovela je do povećanja incidence feohromocitoma i hiperplazije srži nadbubrega kod mužjaka pacova koji su primali 3 mg/kg/dan nakon > 1 godine primjene ($\geq 7,8$ puta veće od PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu). Karcinom Brunerovih žlijezda duodenuma javljao se pri dozama ≥ 1 mg/kg/dan kod ženki i dozama 3 mg/kg/dnevno kod mužjaka, dok je hiperplazija mukoznih ćelija bila uočljiva u žlijezdama želuca pri dozama od 3 mg/kg/dnevno kod mužjaka. Ove promjene javljale su se pri vrijednosti PIK koji je bio $\geq 0,9$; 7,8 i 7,8 puta veći od onog kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu, redom. Nije jasna relevantnost nalaza o neoplastičnim promjenama kod rasH2 transgenih miševa i pacova u studijama kancerogenosti za humanu populaciju.

Reproduktivna toksičnost i razvojna toksičnost

Nisu opisani efekti na plodnost mužjaka i ženki u studijama reproduktivne toksičnosti na eksperimentalnim životinjama. Ipak, u studijama toksičnosti sa ponovljenim dozama izvedenim na

pacovima i majmunima, bili su zapaženi efekti na plodnost ženki u obliku folikularne atrezije, degeneracije žutog tela, promjena endometrijuma i smanjenja težine uterusa i jajnika pri klinički relevantnim nivoima ekspozicije. Efekti na plodnost mužjaka kod pacova opisani su kao tubularna atrofija testisa, redukcija spermatozoida u epididimisima, kao i koloidna deplecija u prostati i semenim vezikulama. Ovi efekti su opisani pri koncentraciji lijeka u plazmi koji su bili 25 puta veći od sistemske izloženosti kod ljudi.

Kod pacova, embriofetalni mortalitet bio je manifestovan kao značajno smanjenje broja živih fetusa, povećanje broja resorpcija, povećanje broja postimplantacionih gubitaka, kao i ukupni broj gubitaka mladunčadi kod 8 od 28 skotnih ženki pri ekspoziciji koja je bila 5,5 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi. Kod kunića, smanjenje težine gravidnog uterusa i broja živih fetusa bilo je posledica povećanja broja resorpcija, povećanja postimplantacionog gubitka i ukupnog broja izgubljenih potomaka kod 4 od 6 skotnih ženki pri izloženosti lijeku koja je bila 3 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi. Primjena sunitiniba u dozama ≥ 5 mg/kg/dan kod pacova tokom organogeneze izaziva defekte u razvoju koji se manifestuju kao povećanje incidence malformacija fetalnog skeleta, predimantno kao usporena osifikacija torakalnih/lumbalnih pršljenova i odigrava se pri izloženosti koja je bila 5,5 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi. Kod kunića, defekti u razvoju manifestovali su se kao povećana incidenca rascepa usne pri plazmatskoj ekspoziciji koja je bila 2,7 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi.

Primjena sunitiniba (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dan) ispitivana je u studijama prije i post-natalnog razvoja kod skotnih ženki pacova. Povećanje tjelesne mase majke bilo je smanjeno tokom perioda gestacije i laktacije pri dozama ≥ 1 mg/kg/dan ali nije uočena reproduktivna toksičnost po majku pri dozama do 3 mg/kg/dan (očekivana izloženost $\geq 2,3$ puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu). Smanjena tjelesna masa novorođenčadi primećena je u periodu prije i poslije prestanka dojenja pri dozama od 3 mg/kg/dan. Nije uočena toksičnost na proces razvoja pri dozama od 1 mg/kg/dan (približna izloženost $\geq 0,9$ puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Manitol (E421)
Kroskarmeloza-natrijum
Skrob, kukuruzni, preželatiniziran
Magnezijum stearat

Omotač kapsule:

Sunitinib MSN 12,5 mg:
Želatin
Voda prečišćena
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe-oksid, crveni (E172)

Sunitinib MSN 25 mg:

Želatin
Voda prečišćena
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe-oksid, crveni (E172)
Gvožđe-oksid, crni (E172)
Gvožđe-oksid, žuti (E172)

Sunitinib MSN 50 mg:

Želatin
Voda prečišćena
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe-oksid, crveni (E172)
Gvožđe-oksid, crni (E172)

Gvožđe-oksid, žuti (E172)

Mastilo za štampu:

Šelak (E904)

Propilenglikol (E1520)

Kalijum-hidroksid (E525)

Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE-Alu blister sa 10 tvrdih kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 PVC/PCTFE-Alu blistera sa po 10 tvrdih kapsula i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000, Malta

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

MSN Labs Europe Ltd.
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000, Malta
/
Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

8. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo
Maršala Tita br. 2
71000 Sarajevo, BiH

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sunitinib MSN 12,5 mg, kapsula, tvrda, 30 x 12,5 mg: 04-07.3-1-4232/23 od 20.12.2024. godine
Sunitinib MSN 25 mg, kapsula, tvrda, 30 x 25 mg: 04-07.3-1-4233/23 od 20.12.2024. godine
Sunitinib MSN 50 mg, kapsula, tvrda, 30 x 50 mg: 04-07.3-1-4234/23 od 20.12.2024. godine

10. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

20.12.2024. godine